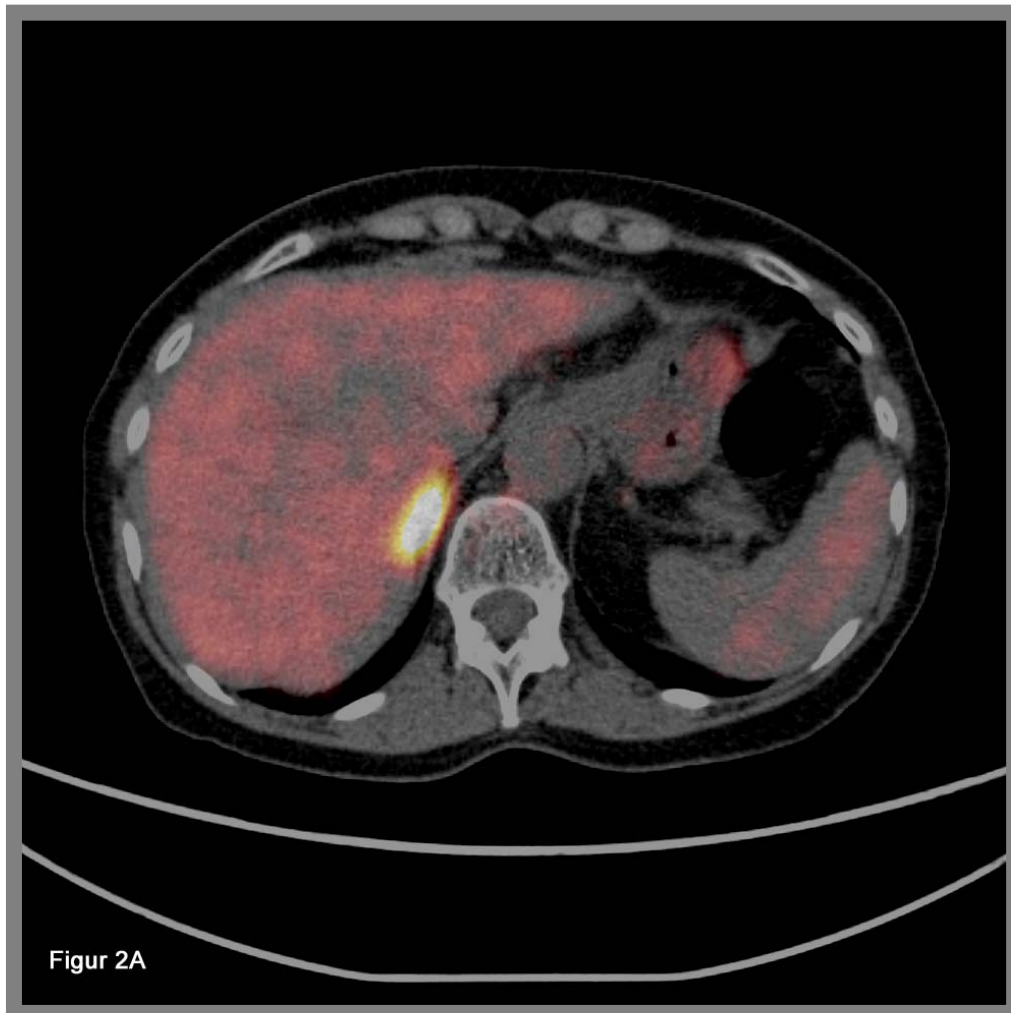


Etablering av PET/CT i Norge



Prosjektoppgave i profesjonsstudiet i medisin
Universitetet i Oslo
2007

Katrine Sæves og Magnus Sæves

Hovedveileder:

Overlege Trond Velde Bogsrud,
EBNM, EBNC
Nukleærmedisinsk avdeling
Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF
Montebello
0310 Oslo
trond.velde.bogsrud@radiumhospitalet.no

Øvrige veiledere (veiledergruppe):

Overlege Tone Cappelen
Overlege Magne Aas
Lege under utdanning, Mona-Elisabeth Revheim

Nukleærmedisinsk avdeling
Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF
Montebello
0310 Oslo

Professor Arne Skretting
Medisinsk fysiker
Fagområdet medisinsk fysikk
Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF
Montebello
0310 Oslo

FORORD.....	4
NORSK SAMMENDRAG	5
ENGELSK SAMMENDRAG / ENGLISH SUMMARY.....	6
INNLEDNING	7
HVA ER PET?	7
PET/CT.....	7
HVA ER FDG?	8
ANDRE RADIONUKLIDER BENYTTET VED PET	9
PET I NORGE.....	10
MATERIALE OG METODE.....	11
RESULTAT	12
KASUISTIKKER	13
DISKUSJON	16
TABELLER	20
LITTERATUR.....	25

FORORD

Datainnsamlingen og det første manuskriptutkastet ble foretatt i løpet av en 8 ukers periode i mai/juni 2006. Vi hadde ukentlige møter med veiledergruppen hvor resultat og manuskript ble diskutert. Etter avsluttet arbeidsperiode har vi gjort manuskriptet ferdig. Manuskriptet har sirkulert i veiledergruppen, og vi har hele tiden underveis fått forslag til forbedringer.

Arbeidet ble presentert som poster ved Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Aten, 2006, og det er publisert som abstract i Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33: Bogsrud KP, Saeves M, Cappelen T, Revheim ME, Bach-Gansmo T, Bjering K, Bogsrud TV. Clinical use of 18F-FDG PET/CT in Norway. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33: S249 (P108).

I denne oppgaven presenteres den kliniske bruken av ^{18}F -FDG PET/CT det første driftsåret etter installasjonen, og det foretas betraktninger omkring etableringen av dedikert PET i Norge.

NORSK SAMMENDRAG

Etablering av PET/CT i Norge

Bakgrunn: Norges første PET/CT-skanner ble installert på Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF (RR-HF), avdeling Montebello i august 2005. Hensikten med denne undersøkelsen var å kartlegge den kliniske bruken av PET/CT det første driftsåret, samt å foreta betraktninger omkring etableringen av dedikert PET i Norge.

Materiale og metode: Alle henvisninger i løpet av det første driftsåret ble kategorisert i forskjellige typer kreft, nevrologiske sykdommer, annen type sykdom eller kliniske forskningsprosjekter. Rekvirentenes arbeidssted og pasientenes kjønn, alder og bostedsfylke ble registrert. Til alle undersøkelser ble fluor-18 merket glukose (^{18}F -fluoro-deoksiglukose; ^{18}F -FDG) benyttet som radiofarmasøytisk preparat.

Resultat: Det ble til sammen utført 365 undersøkelser, hvorav 45 (12%) var kliniske forskningsundersøkelser. Av 320 kliniske undersøkelser ble 312 (97,5%) utført på kreftpasienter. Andel polikliniske undersøkelser var 80% (255/320). Det forelå en geografisk skjevfordeling av undersøkte pasienter, flest hjemmehørende i Oslo med 14,5 undersøkelser per 100.000 innbyggere og færrest i Rogaland med én undersøkelse per 100.000. 70% av pasientene var henvist fra RR-HF.

Fortolkning: Tilbudet om klinisk PET/CT i Norge det første driftsåret var begrenset og geografisk skjevfordelt. Kreftpasienter utgjorde det overveiende flertall av undersøkelser. Norge ligger bak de fleste land det er rimelig å sammenligne med når det gjelder å ta PET/CT-teknologien i bruk. En viktig faktor for videre utbygging av PET-tilbudet i Norge vil være etablering av egne PET-takster og en offentlig refusjonsordning.

ENGELSK SAMMENDRAG / ENGLISH SUMMARY

Establishment of PET/CT in Norway

Background: The first dedicated PET/CT-scanner in Norway was installed at Rikshospitalet-Radiumhospitalet Medical Center (R-R MC) in August 2005. The purpose of this study was to investigate the clinical use of PET/CT during the first year of operation and to make reflections of implementation of dedicated PET in Norway.

Material and methods: All order forms from the referring physicians during the first year of operation were retrospectively reviewed. The clinical indications were grouped into different cancer categories, neurological diseases, and other diseases. Clinical research studies were also included. Data on referring physicians' affiliation and the patients' age, sex and place of residence were collected. All studies performed were ^{18}F -FDG PET/CT.

Results: A total of 365 studies were performed. Among 320 patients studied on clinical indication, 312 (97,5%) were referred because of cancer. The number of clinical research patients was 45 (12%). 255 (80%) of the studies involved out-patients. An uneven geographic distribution of referred patients existed with the highest number from Oslo with 14.5 patients per 100.000 inhabitants and the lowest part from Rogaland with one patient per 100.000. 70% of the patients were referred from R-R MC.

Conclusion: The availability of clinical PET in Norway has been very limited and geographically uneven distributed. Cancer has been the predominant clinical indication. Norway is behind most relevant countries of comparison with respect to implementation of PET/CT-technology. It is important to establish a governmental reimbursement in order to achieve an equivalent level of PET-service for all patients in Norway.

INNLEDNING

I land med et høyteknologisk helsevesen er positronemisjonstomografi (PET) veletablert som et redskap i utredning og oppfølging av pasienter med kreft (1). Tabell 1 viser indikasjoner for bruk av FDG PET/CT i onkologi. Tabell 2 viser de krefttyper hvor nytten av FDG PET er særlig godt dokumentert. Klinisk anvendes PET også innenfor nevrologi og kardiologi, og for øvrig er PET et viktig verktøy i både klinisk forskning og basalfagsforskning (2).

Hva er PET?

Positronemisjonstomografi (PET) er en nukleærmedisinsk avbildningsteknologi hvor de radioaktive isotopene som benyttes sender ut positroner fra atomkjernen. Et positron er en positiv ladet partikkel med samme masse som et elektron (antipartikkelen til et elektron). Et positron vandrer kun få millimeter i vevet før det kolliderer med et elektron. I kollisjonen omdannes massen av elektronet og positronet til energi (annihilering) i form av to identiske gammafotoner. Det er ikke positronet selv, men disse to annihileringsfotoner som detekteres i PET-skanneren. Det forholdet at de to annihileringsfotonene går i stikk motsatt retning benyttes ved PET-skanning til nøyaktig å lokalisere radioaktiviteten (koincidensdeteksjon) (1,2).

PET/CT

PET er en meget sensitiv metode for å kvantifisere biokjemiske og fysiologiske prosesser i kroppen. Det skal bare en billiondels gram radioaktivt merket forbindelse til for at en PET-skanner skal kunne foreta en nøyaktig kvantifisering og avbildning. Ved et gunstig forhold mellom opptak av FDG i en svulst og i omgivende vev vil man kunne påvise tumores med diameter ned mot 4 mm. Oppløsningsevnen er således langt høyere enn for et vanlig gammakamera, men som for annen nukleærmedisinsk diagnostikk har metoden lidd under manglende anatomiske detaljer. Dette problemet er løst ved at man i moderne PET-kamera har integrert en CT. I kombinerte PET/CT-skannere foretas en CT- og en PET-undersøkelse i samme seanse, og det foretas en automatisk bildesammensmelting mellom PET og CT. Således kan områder med økt opptak av det radiofarmasøytiske preparatet lokaliseres nøyaktig anatomisk. Motsatt kan opptak av det radiofarmasøytiske preparatet i et område med endret anatomi på CT vurderes (1,2). En annen viktig funksjon til den integrerte CT-skanneren i

moderne hybride PET/CT-skannere er attenueringskorreksjon (1,2). Når γ -stråler eller røntgenstråler passerer gjennom et absorberende medium vil noe av strålingen bli absorbert (fotoelektrisk effekt) eller bli spredt (Compton scatter). Denne svekkelsen av strålingen kalles attenuering og er ulik for ulike typer vev. Ved CT er vevsattenuering grunnlaget for bildedannelsen, mens ved PET ligger bildeinformasjonen i opptak og fordeling av det radiofarmasøytiske preparatet og vevsattenuering vil fordreie informasjonen. Tidligere ble det benyttet en radioaktiv transmisjonskilde for attenueringskorreksjon, men en slik korreksjon tok ca. 20 minutter for en helkroppsskan. En CT-attenuering tar kun 1-2 minutter og gir i tillegg kvalitetsmessig bedre attenuering enn ved bruk av en radioaktiv kilde. Fordi attenuerings-skannet best mulig må matche PET-avbildingen, blir CT-avbildingen foretatt suboptimalt sammenlignet med hva som er vanlig for en diagnostisk CT (2). For eksempel foretas CT-attenueringen mens pasienten puster. PET-avbildingen i seg selv tar ca. 20 minutter, og det er viktig at pasienten ligger helt stille. Det er derfor vanlig å avbilde med armene ned langs siden, selv om det CT-messig er optimalt med armene over hodet. Både intravenøs kontrast og kontrast i tarmsystemet er rapportert å utgjøre en feilkilde for PET dersom CT med kontrast benyttes for attenueringskorreksjon (2). For vanlig CT-attenuasjon benyttes vanligvis lavdose CT. Dersom en diagnostisk CT ønskes utført samtidig, må denne utføres i tillegg til en lavdose CT. Det vil ofte være behov for en diagnostisk CT for sammenligning med en PET/CT (lavdose CT), men det er lite som tyder på noen gevinst ved å utføre den diagnostiske CT som en integrert del av PET-undersøkelsen. Fordi den diagnostiske CT ikke vil bli benyttet for attenueringskorreksjon og bildesammensmelting, kan en diagnostisk CT utføres i etterkant kun ved behov. Oftest er det for øvrig på forhånd utført en diagnostisk CT. I etterkant er det kanskje heller en ultralyd eller en MR som vil være ønskelig. Det er viktig av hensyn til stråledosen at det ikke utføres unødvendige CT-undersøkelser. Ved vanlig PET/CT utføres altså en ikke-diagnostisk lavdose CT for attenueringskorreksjon og bildefusjon for anatomisk korrelering (2).

Hva er FDG?

Det vanligste radiofarmasøytiske preparatet som benyttes til PET både for kliniske undersøkelser og innenfor forskning er fluor-18 merket glukose (^{18}F -fluoro-deoksiglukose; ^{18}F -FDG eller FDG). PET med ^{18}F -FDG betegnes gjerne ^{18}F -FDG PET eller bare FDG PET. Fluor-18 er syklotronprodusert og har en halveringstid på 110

minutter. FDG transporteres inn i celler og fosforyleres intracellulært på lik linje med glukose. I motsetning til glukose-6-fosfat metaboliseres imidlertid ikke fosforylert FDG (FDG-6-P) videre. Fordi det ikke skjer noe transport eller lekkasje av FDG-6-P ut av celler, skjer det en intracellulær opphopning. Bakgrunnen for den utbredte bruk av FDG PET i onkologi er at kreftceller har kraftig økt glukoseomsetning, som fører til høy intracellulær opphopning av FDG (1-3).

Opptaket av FDG er imidlertid ikke spesifikt for kreft. Også andre prosesser har økt glukoseomsetning og høyt opptak av FDG, for eksempel inflammasjon (1,2,4). Ved hibernerende myokard er det redusert kontraksjon, men det forbrennes glukose og det er høyt opptak av FDG, mens fibrotisk, infarsert myokard ikke har opptak av FDG. FDG PET er regnet som gullstandarden for å kunne skille hibernerende fra fibrotisk myokard etter gjennomgått hjerteinfarkt (2). Hjernebark og basalganglier forbrenner glukose og har høyt FDG-opptak. Ved Alzheimer's sykdom er kortikal hjernefunksjon nedsatt, særlig temporalt og parietalt, og ved FDG PET vil affiserte kortikale områder vise redusert opptak (2).

Andre radionuklider benyttet ved PET

Andre viktige positronemittere som benyttes til merking av radiofarmasøytiske PET preparater er karbon-11 ($T_{1/2}=20$ min), nitrogen-13 ($T_{1/2}=10$ min) og oksygen-15 ($T_{1/2}=2$ min). Disse positronemitterne er alle syklotronproduserte, og den korte halveringstiden gjør det nødvendig å ha en syklotron i nærheten av et PET-senter (1,2,8). De høye kostnadene til investering og drift av syklotron og radiofarmasøytisk laboratorium er hovedårsaken til den høye kostnaden for PET-undersøkelser. Eksempelvis benyttes ^{11}C -cholin for påvisning av metastaser ved prostatakraft, ^{13}N - NH_3 benyttes for avbildning av koronar flow, mens ^{15}O - O_2 kan benyttes for måling av vevsoksygenering (2,3).

Andre radionuklider som benyttes til PET er gallium-68 (^{68}Ga), kobber-64 (^{64}Cu) og rubidium-82 (^{82}Rb). ^{68}Ga -DOTATO er en somatostatin analog som benyttes ved nevroendokrine svulster. ^{64}Cu -ATSM er et thiosemicarbazon som benyttes i planlegging av stråleterapi for kartlegging av tumorhypoksi. ^{82}Rb benyttes for måling av perfusjon som et alternativ til ^{13}N - NH_3 . Både ^{68}Ga og ^{82}Rb utvinnes fra et generatorsystem og er i motsetning til øvrige PET-radionuklider ikke direkte syklotronproduserte (2,3).

PET i Norge

I Norge har det vært utført klinisk ^{18}F -FDG PET med modifiserte gammakamera ("fattigmanns-PET") på Rikshospitalet- Radiumhospitalet HF siden 1999.

Syklotronen på Fysisk Institutt på Blindern har produsert fluor-18, og FDG har blitt syntetisert på Institutt for Energiteknikk på Kjeller. Fram til august 2005 var det utført til sammen 1085 pasientundersøkelser med gammakamera-PET, alt overveiende onkologi.

I august 2005 ble Norges første dedikerte PET/CT-skanner (Siemens Biograph-16, Siemens Medical Solutions, Knoxville, Tennessee, USA) tatt i bruk på Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF (RR-HF), avdeling Montebello (Radiumhospitalet). I oktober 2006 ble PET-skanner nummer to og en medisinsk syklotron installert på PET-senteret på Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF, Gaustad. PET-senteret er finansiert via gave fra GE HealthCare på 24 millioner kroner, 24 millioner fra Forskningsrådet og 43 millioner fra Kunnskapsdepartementet. I tillegg har det vært behov for et banklån på ca. 4 millioner kroner.

MATERIALE OG METODE

Vi har retrospektivt gått gjennom alle henvisninger til klinisk ^{18}F -FDG PET/CT ved RR-HF og alle svarrapporter fra oppstart den 15. august 2005 til og med 14. juni 2006. Fordi syklotronen på Fysisk institutt på Blindern, som leverte fluor-18, var ute av funksjon pga service og oppgradering fra midten av juni til midten av august 2006, svarer undersøkelsesperioden til det første driftsåret. Henvisningene ble gruppert i tre kategorier: kreft, nevrologi og andre sykdommer. Det ble videre foretatt en registrering av pasientenes kjønn, alder og bostedsfylke, samt rekvirentenes arbeidssted. Pasienter og forsøkspersoner undersøkt som ledd i kliniske forskningsprosjekter ble også kategorisert og talt opp. Pasienter med alder opp til og med 17 år ble definert som barn. Antall innbyggere i hvert fylke er hentet fra Statistisk Sentralbyrå (januar 2006).

RESULTAT

Det ble utført totalt 365 undersøkelser, hvorav 45 (12%) var kliniske forskningsundersøkelser. Én pasient med kreft ble undersøkt tre ganger, 22 pasienter med kreft ble undersøkt to ganger, mens øvrige pasienter ble undersøkt én gang. Således ble til sammen 320 kliniske undersøkelser utført på 296 pasienter. Av de 320 undersøkelsene var 312 utført på bakgrunn av kreftsykdom, hvilket utgjør 97,5%. Fordeling av krefttyper er angitt i tabell 3. Åtte pasienter (2,5%) ble undersøkt på annen indikasjon enn kreft. Av disse åtte hadde syv nevrologisk lidelse, og én pasient hadde Takayasu's arteritt.

Av de 320 kliniske undersøkelsene ble 255 (80 %) foretatt poliklinisk og 65 (20 %) ble utført på inneliggende pasienter. De kliniske undersøkelsene ble foretatt på 159 menn (50 %) og 161 kvinner (50 %) med gjennomsnittsalder på henholdsvis 47 og 50 år. Det ble undersøkt 24 barn, hvorav 13 med lymfekreft, ti med annen krefttype og ett barn med uklar nevrologisk lidelse.

Flest pasienter (207/70%) ble henvist fra RR-HF, mens nest flest ble henvist fra Ullevål Universitetssykehus (42/13%). Tabell 4 viser en oversikt over de enkelte pasienters bostedsfylke, og tabell 5 viser fordelingen av antall kliniske undersøkelser mellom de enkelte helseforetak. Forskningspasientene er ikke inkludert i noen av tabellene. Figur 1 og 2 viser kliniske eksempler.

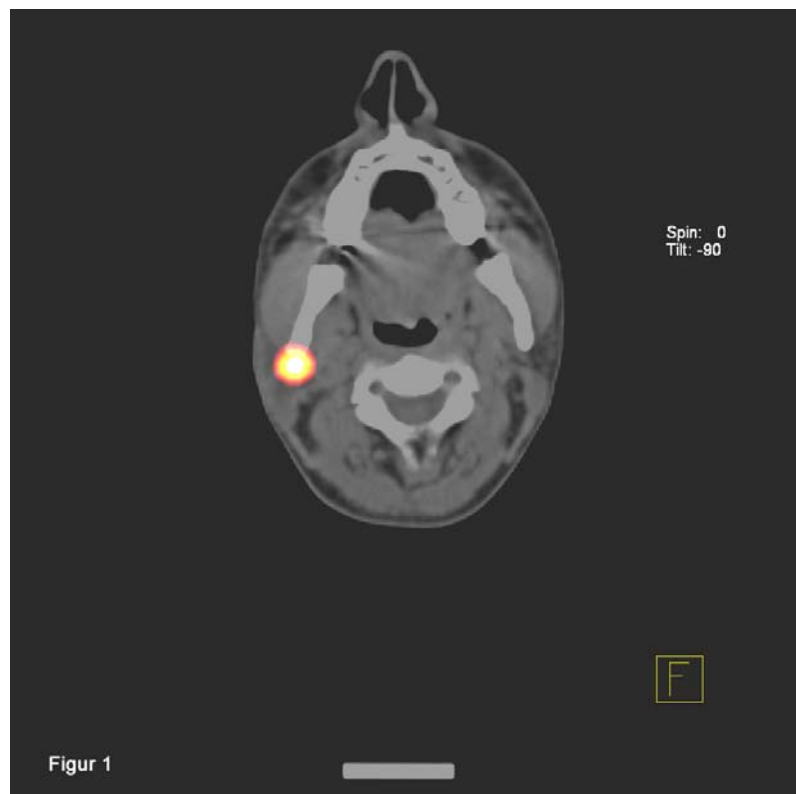
Ikke alle henviste pasienter ble undersøkt. På bakgrunn av en faglig individuell vurdering ble 9 søknader avslått, 9 undersøkelser ble avbestilt av rekvirerende lege fordi annen bildediagnostikk hadde avklart den kliniske problemstillingen, mens én pasient ikke møtte til undersøkelsen.

KASUISTIKKER

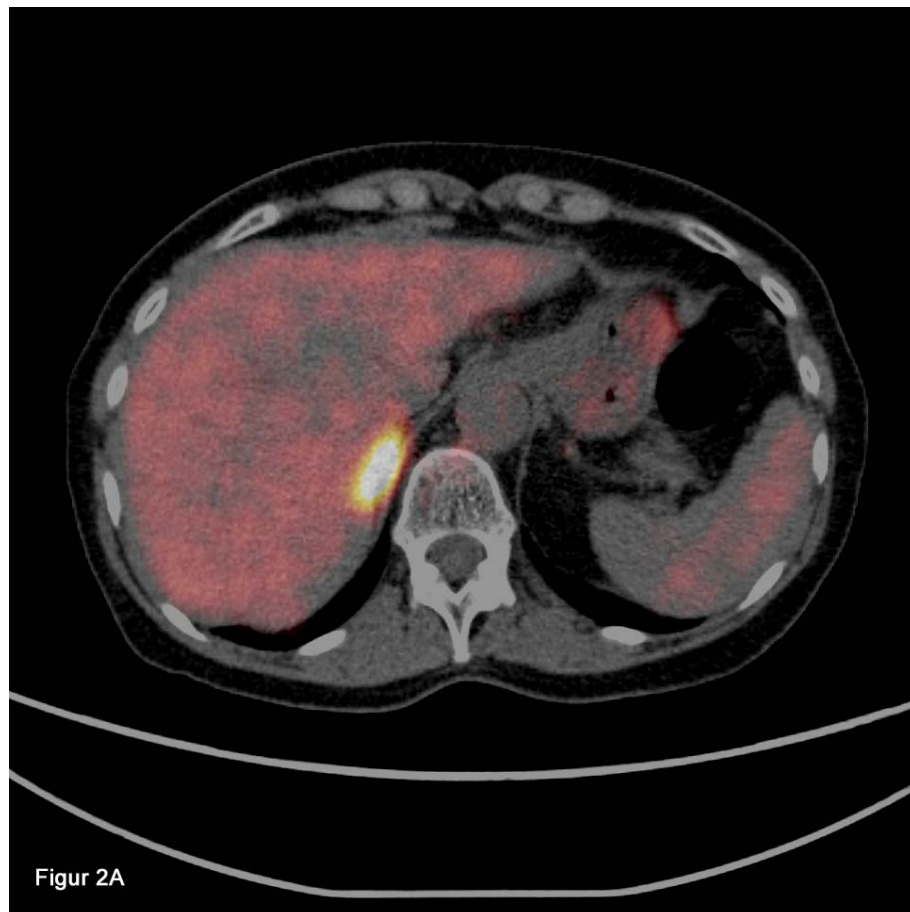
I denne oppgaven har vi ikke evaluert den kliniske betydningen av PET-funnene, men for å illustrere hvilken klinisk konsekvens en PET-undersøkelse kan få, presenterer vi i korthet to kasuistikker.

Figur 1 viser en pasient hvor resultatet av undersøkelsen direkte førte til behandlingstiltak som kan ha betydning for overlevelsen. Føflekk-kreft viser oftest meget høyt opptak av ^{18}F -FDG. Krefttypen kan spres til hele kroppen, og en stor fordel med PET er mulighet for skan av hele kroppen i én undersøkelse. Det forelå intenst økt opptak i normalt stor, metastatisk lymfeknute høyre kjevevinkel. Ingen øvrige foci med patologisk økt opptak av ^{18}F -FDG forelå hos denne pasienten. Lymfeknuten ble operativt fjernet og histologi viste metastase. Operativ fjernelse av metastaser fra føflekk-kreft ser ut til å forlenge overlevelsen (5).

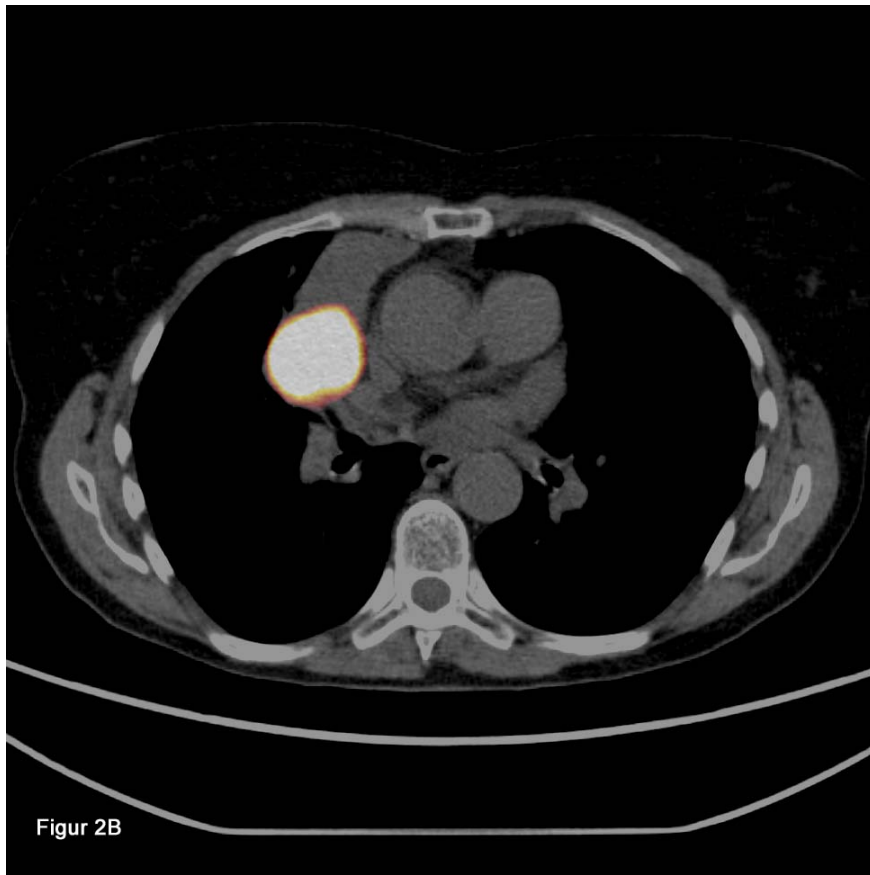
Figur 1: ^{18}F -FDG PET/CT (transaksialt snitt øvre del av halsen) av ung mann med føflekk-kreft i underhud på overarm. Det foreligger intenst økt opptak i normalt stor, metastatisk lymfeknute høyre kjevevinkel ikke oppdaget med CT.



Figur 2 viser et eksempel på ^{18}F -FDG PET/CT brukt for å vurdere operabilitet av en eldre kvinne med plateepitelcarcinom i høyre lunge. CT av thorax og øvre del av abdomen hadde ikke vist sikre tegn til metastaser. PET-undersøkelsen avslørte metastase til høyre binyre. Som en følge av PET-funnet ble pasienten spart et omfattende, nytteløst kirurgisk inngrep. Undersøkelsen avslørte også fokalt høyt opptak i venstre skjoldkjerterlapp. Tilfeldig funn av fokalt høyt FDG-opptak i skjoldkjerteren forekommer hos 1-2% av pasientene undersøkt med PET og er forbundet med primær eller sekundær kreft i skjoldkjerteren hos ca. 40% (6). Slikt funn må derfor følges opp med ultralyd og eventuell ultralydveiledet cytologisk undersøkelse eller biopsi.



Figur 2. ^{18}F -FDG PET/CT av eldre kvinne med plateepitelcarcinom høyre lunge. A) Transaksialt snitt gjennom øvre del av abdomen viser intenst opptak i metastase høyre binyre. B) Transaksialt snitt gjennom thorax viser intenst opptak i primærtumor og manglende opptak i tilgrensende atelektase. C) Transaksialt snitt gjennom halsen viser fokalt høyt opptak i venstre skjoldkjerterlapp.



DISKUSJON

Det første driftsåret ble det utført totalt 365 undersøkelser. Årsaken til det lave antallet var begrenset leveranse av fluor-18 fra syklotronen på fysisk institutt på Blinderen. Fra årsskiftet 2006/2007 ble fluor-18 produsert daglig i egen syklotron på PET-senteret på RR-HF. Det bør kunne utføres 12 undersøkelser per dag på en moderne PET/CT-skanner i løpet av en 8-timers arbeidsdag.

Ingen pasienter med spiserørskreft ble henvist i løpet av det første driftsåret, det var en andel på kun 3% av plateepitelkreft i ØNH-området, og det var kun 7% andel av pasienter med ikke-småcellet lungekreft. Dette var overraskende fordi spiserørskreft, ØNH-kreft og lungekreft er blant de krefttyper hvor nytten av FDG PET er best dokumentert (1,2,7,8), og forholdsmessig mange pasienter med disse krefttypene behandles ved RR-HF. En sannsynlig forklaring er mangelfull informasjon om tilgjengeligheten av teknologien også innad på RR-HF. Vissheten om at tilbudet har vært svært begrenset og en antagelse om lang ventetid kan også ha hatt betydning. Pasienter med skjoldkjerterkreft utgjør en forholdsmessig høy andel (11%). Årsaken er at RR-HF behandler et høyt antall avansert skjoldkjerterkreft og at legene ved nukleærmedisinsk avdeling er sentrale i helseforetakets behandlingsprogram for kreft i skjoldkjerteren.

Langt høyest pasientandel ble henvist fra helseforetak i Helse Sør og Helse Øst, og som forventet ble flest pasienter henvist internt fra RR-HF. På grunn av begrenset undersøkelseskapasitet ble det ikke sendt ut noen informasjon om teknologiens tilgjengelighet til landets leger. Det foreligger sannsynligvis generelt en høy terskel for å sende pasienter langt av gårde for undersøkelse.

I tillegg til de kliniske undersøkelser, ble det i løpet av det første driftsåret utført 45 undersøkelser (12 %) som ledd i kliniske forskningsprosjekter.

Kun ni søknader ble avslått (2,7%). Ved vurdering av søknadene ble det lagt vekt på at resultatet av PET/CT-undersøkelsen måtte forvente å få betydning for den videre behandling av pasienten og at resultat av annen bildediagnostikk ikke hadde avklart den kliniske problemstillingen.

Det første driftsåret ble det kun utført undersøkelser med FDG. I nær framtid planlegges det produksjon også av andre radiofarmasøytiske preparat. I første omgang planlegges det etablering av karbon-11-merkete forbindelser for tidligere diagnostikk av Alzheimer, for bedre lokalisering av epileptisk fokus og for lokalisering av

metastaser ved prostatakreft. Det planlegges også å ta i bruk en kopper-64-merket forbindelse for påvisning av tumorhypoksi, og en gallium-68-merket forbindelse for lokalisering av nevroendokrine svulster.

Norge har per juni 2007 to PET/CT-skannere og vil innen utgangen av neste år ha tre skannere. Til sammenligning var det i januar 2006 10 PET-skannere i Danmark (5,2 millioner innbyggere), og innen utgangen av 2007 vil antallet der være 15 (9). På bakgrunn av en detaljert utredning fra Odense Universitetshospital fra 2004 anslås behovet for PET i Danmark i perioden 2008-2010 til 38000 undersøkelser per år (9). En arbeidsgruppe for Sundhedsstyrelsen i Danmark anslår forventet aktivitet utfra ”et forsiktig balancered skøn” til 19000 årlige undersøkelser i 2010 (9). Korrigert for forskjell i folketall svarer tallene til henholdsvis 34000 og 17000 årlige undersøkelser i Norge.

I løpet av det første driftsåret ble det i Norge (4,7 millioner innbyggere) utført 365 PET/CT-undersøkelser. Dette utgjør snaut 1 % av det kalkulerte behovet og 2 % av den forventede aktiviteten i Danmark i 2010.

I en undersøkelse av behov for PET-skannere i Europa publisert i 2004 beregnes behovet for PET-skan for lungekreft alene i Norge til 1500 undersøkelser (10). I løpet av det første driftsåret ble det i Norge undersøkt 24 pasienter med lungekreft. Dette antall utgjør 1,6 % av det kalkulerte behovet. I USA ble det i 2005 foretatt mer enn 1 million undersøkelser med ¹⁸F-FDG PET på onkologisk indikasjon (11). Tallene viser at Norge ligger langt etter Danmark og de aller fleste andre land i verden med et avansert, høyteknologisk helsevesen når det gjelder å ta denne nye teknologien i bruk.

Som nevnt i innledningen er PET-teknologien og radiofarmasien et enestående forskningsverktøy (1,2,11-13). Sundhedsstyrelsen i Danmark beregner skjønnsmessig behovet for forskning og utvikling på landsbasis til 1/20 (5 %) av klinisk PET og for universitetshospital til 1/10 (10%) (9). I løpet av det første driftsåret ble det utført 45 forskningsundersøkelser i Norge, som utgjør 12 % av antall utførte undersøkelser. Andelen synes å stemme godt overens med de danske anbefalingene allerede før PET-senteret ved Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF er i full drift, men tallene våre er lave. Styret for PET-senteret i Norge anbefaler dog en 50/50 fordeling mellom forskning og klinisk bruk.

Årsaken til at Norge ligger så lang etter andre land vi ønsker å være på høyde med, kan langt på vei tilskrives den skeptiske holdningen til teknologien som

fremkommer i to rapporter (SMM-rapport Nr. 8/2000 og Nr. 6/2003) om den diagnostiske og klinisk nytteverdien av PET, utarbeidet av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (tidligere Senter for medisinsk metodevurdering). SMM-rapport Nummer 6/2003 omtalte overhodet ikke det formidable fremskrittet som kombinasjonen av PET og CT i ett og samme instrument utgjør. Denne hybridteknologien er så enestående at for eksempel det politiske nyhetsmagasinet Time i sin utgave 4. desember 2000 omtalte den på magasinetts forside, og inne i bladet ble teknologien beskrevet under tittelen "The Winning Combination". PET-teknologien er beskrevet som "the fastest growing medical technology ever" (9). Årsaken til den raske veksten av PET rundt om i verden er dels de teknologiske fremskritt, og dels den raskt økende kunnskapsmengde om den diagnostiske nytteverdi av PET ved de fleste kreftsykdommer. Stadig nye undersøkelser viser for eksempel at opptaket av FDG er en nyttig indikator på behandlingsrespons ved kjemoterapi (11-14). Søker man i PubMed med søkeordene "FDG positron emission tomography and treatment respons" får man nesten 700 treff (11, samt eget søk PubMed 24/9-2007), og søker man på "positron emission tomography and treatment respons" får man nesten 1500 treff (eget søk 24/9-2007).

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten og tilsvarende senter i andre land tilknyttet The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) har etterspurt randomiserte studier som viser at PET er nyttig, men vi tror det må erkjennes at slike studier ikke vil bli utført i noen stor skala. Randomiserte studier er utvilsomt svært viktige for medikamentutprøving og vurdering av forskjellige behandlingsregimer, men det er sådd tvil om slike studier er egnet for dokumentasjon av kvalitet og nytteverdi av ny diagnostisk teknologi (15,16). Randomiserte studier av diagnostisk bildeteknologi vil også være begrenset av etiske forhold (15). For å kunne bestemme den diagnostiske nøyaktigheten av ny teknologi er en randomisering ikke nødvendig idet hver pasient i en studie kan gjennomgå både ny undersøkelsesteknikk og en eller flere veletablerte undersøkelser for sammenligning. Funn hos hver enkelt pasient vil ofte kunne verifiseres ved for eksempel biopsi eller kirurgi. En enkel-populasjonsstudie krever færre inkluderte pasienter enn en randomisert studie, fordi man ikke trenger å kompensere med høyt pasientantall for å korrigere for pasientforskjeller (15). Enkel-populasjonsstudier er derfor enklere og mye rimeligere å gjennomføre enn randomiserte studier.

PET har kommet for å bli - også i Norge. I tillegg til de to første skannerene på Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF, er en dedikert dyre-PET skanner allerede i bruk på Universitetet i Oslo. I 2007 forventes det at antall undersøkelser vil overstige 3000. I 2008 vil det bli installert en PET/CT-skanner og en syklotron på Haukeland Universitetssjukehus. PET-senteret i Bergen er finansiert ved en gave på 54 millioner kroner fra Trond Mohn, 2-3 millioner fra stiftelsen Medisinsk Høyteknologisk Forskningsfond, Haukeland Universitetssjukehus, og de resterende 10-20 millioner fra sykehusets eget investeringsbudsjett. Videre planlegges det framtidige installasjoner av PET/CT-skannere på Ullevål Universitetssykehus, Akershus Universitetssykehus, Stavanger Universitetssjukehus og ved Universitetssykehuset i Nord-Norge.

Det forventes at etterspørselen etter undersøkelser med PET/CT i Norge vil stige raskt de neste årene, spesielt for kreftpasienter. Stadig nye rekvirenter henviser pasienter. Det ligger mye informasjon om PET på internett, og man opplever i økende grad at pasienter selv og pårørende spør etter PET-undersøkelser. Til tross for høye kostnader både til investering og drift av et PET-senter, viser flere publikasjoner at PET kan gi kostnadsbesparelser (7,8,17). PET-senterene i Oslo og Bergen er begge finansiert med private og offentlige forskningsmidler uten tilskudd fra Helse- og Omsorgsdepartementet. Foreløpig er det ikke etablert egne betalingstakster for PET/CT. En viktig faktor for den videre utbygging av PET/CT-tilbudet i Norge vil være en etablering av egne PET-takster og en offentlig refusjonsordning.

TABELLER

Tabell 1

Indikasjoner for klinisk bruk av FDG PET/CT i onkologi

- Diagnostisk: For å skille malignt fra benignt vev (eks. solitære lungetumores)
 - Veilede biopsitaking: Ved primærdiagnostikk, behandlingsevaluering og ved mistenkt residiv.
 - Diagnostisk: Metastase med ukjent primærfokus
 - Diagnostisk: Tumorlokalisasjon ved antatt paraneoplastisk syndrom
 - Primær stadieinndeling (N og M-klassifikasjon av nylig diagnostisert cancer)
 - Hjelp til innstilling av strålefelt (strålevolum)
 - Monitorere behandlingsrespons: Kjemoterapi, stråleterapi, kombinert terapi (for eksempel kjemoradiering)
 - Evaluering av terapierespons etter avsluttet behandling (kjemoterapi, strålebehandling, kombinert terapi, kirurgi)
 - Skille arrvev og nekrose fra rester av viabelt tumorvev (eks. Lymfom og testikkelkreft) etter avsluttet behandling
 - Mistanke om recidiv (tumor, økende tumormarkører som CA125, CEA, Tg, calcitonin)
-

Tabell 2

Krefttyper hvor nytten av FDG PET er særlig godt dokumentert

- Lungekreft (ikke-småcellet lungekreft; NSCLC)
 - Solitær lungetumor av usikker etiologi
 - Lymfom
 - Føflekk kreft
 - Tykktarmskreft
 - Livmorhalskreft
 - Brystkreft (ikke initial staging; bruk sentinel node)
 - Hode/hals plateepitelkarsinom
 - Testikkelkreft
 - Spiserørskreft
 - Skjoldkjertelkreft
-

Tabell 3. Fordeling av krefttyper blant 296 undersøkte pasienter.

Krefttype	Antall pasienter	Andel pasienter
Lymfekreft	67	23 %
Tykkarmskreft	60	20 %
Skjoldkjertelkreft	34	11 %
Ikke-småcellet lungekreft	21	7 %
Kreft i eggstokkene	21	7%
Testikkelkreft	14	5%
Adenocarcinom med ukjent origo	14	5%
Bløtvevssarkomer	13	4%
Føflekkreft	9	3 %
Brystkreft	9	3 %
Plateepitelkreft ØNH-området	9	3 %
Hjernekreft	6	2%
Livmorhalskreft	5	2 %
Andre krefttyper	14	5 %

Tabell 4. Fordeling av undersøkte pasienter etter bostedsfylke sortert etter antall undersøkte pasienter per 100000 innbyggere.

Bostedsfylke	Antall undersøkte pasienter	Antall undersøkte pasienter per 100.000 innbyggere
Oslo	73 (25%)	14.5
Akershus	55 (19%)	11.0
Østfold	25 (8%)	9.6
Vest-Agder	15 (5%)	9.4
Hedmark	17 (6%)	8.9
Aust-Agder	8 (3%)	8.0
Vestfold	17 (6%)	7.7
Telemark	12 (4%)	7.1
Buskerud	14 (5%)	5.6
Oppland	10 (3%)	5.6
Sogn og Fjordane	5 (2%)	4.5
Møre og Romsdal	8 (3%)	3.3
Troms	5 (2%)	3.3
Nordland	7 (2%)	2.9
Finnmark	2 (<1%)	2.9
Sør-Trøndelag	7 (2%)	2.5
Nord-Trøndelag	3 (1%)	2.3
Hordaland	9 (3%)	2.0
Rogaland	4 (1%)	1.0

Tabell 5. Fordeling av antall kliniske undersøkelser mellom de enkelte helseforetak.

Helseforetak	Antall undersøkelser	Andel undersøkelser (%)
RR*, Montebello (Radiumhospitalet)	178	56 %
Ullevål Universitetssykehus	42	13 %
RR*, Gaustad (Rikshospitalet)	29	9 %
St. Olavs Hospital	15	5 %
Aker Universitetssykehus	12	4 %
Haukeland Universitetssykehus	11	3 %
Sykehuset Østfold, Fredrikstad	5	2 %
Sørlandet Sykehus, Kristiansand	5	2 %
Sykehuset Vestfold, Tønsberg	4	1 %
Universitetssykehuset Nord-Norge	4	1 %
Akershus Universitetssykehus	3	<1 %
Sykehuset Innlandet	2	<1 %
Nordlandssykehuset Bodø	2	<1 %
Helse Førde	2	<1 %
Helse Sunnmøre	2	<1 %
Sykehuset Asker og Bærum	1	<1 %
Sykehuset Buskerud	1	<1 %
Sykehuset Telemark	1	<1 %
Stavanger Universitetssjukehus	1	<1 %

* RR=Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF

LITTERATUR

1. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology* 2004; 231: 305-32.
2. Valk PE, Delbeke D, Bailey DL, Townsend DW, Maisey MN, eds. *Positron Emission Tomography - Clinical Practice*, 2nd ed. New York, USA, Springer Verlag 2006. ISBN: 1-85233-971-3.
3. Moerlein SM. Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography. In: Kowalsky RJ, Falen SW, eds. *Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine*. 2nd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association; 2004:337-379. ISBN 1-58212-031-5.
4. Bogsrud TV, Lowe VJ. Normal findings and pitfalls in whole-body PET imaging with F-18 FDG. *Applied Radiology* 2006; 35 (June): 16-30.
www.appliedradiology.com. June 2006).
5. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005; 365: 687-701.
6. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, Mullan BP, Wiseman GA, Collins DA, Kasperbauer JL, Strome SE, Reading CC, Hay ID, Lowe VJ. The value of quantifying 18F-FDG uptake in thyroid nodules found incidentally on whole-body PET-CT. *Nucl Med Commun*. 2007; 28:373-81.
7. Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar J, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *New Engl J Med* 2000; 343: 254-61.
8. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small cell: the PLUS randomised multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1388-1392.
9. PET (positron emissionstomografi): Anbefalinger for udbygning at PET og FDG produktion. København, Sundhedsstyrelsen 2006. <http://www.sst.dk>.
10. Bedford M, Maisey MN. Requirements for clinical PET: comparison within Europe. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31; 208-21.
11. Larson SM, Schwartz LH. 18F-FDG PET as a candidate for "Qualified Biomarker": Functional assessment of treatment response in oncology. *J Nucl Med* 2006; 47:901-3.

12. Shankar LK, Hoffmann JM, Bacharach S, et al. Consensus recommendations for the use of ^{18}F -FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National cancer institute trials. *J Nucl Med* 2006; 1059-66.
13. Biologic imaging for therapy selection and tumor response monitoring. *Eur J Nucl Med and Molecular Imaging* 2006; 33 (Suppl 1).
14. Czernin J (ed). PET/CT in Cancer Patient Management. *J Nucl Med* 2007; 48: suppl 1.
15. van Tinteren H, Hoekstra OS, Valk PE. Do we need randomized trials to evaluate diagnostic procedures? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 129-35.
16. Højgaard L. Are Health Technology Assessment a reliable tool in the analysis of the clinical value of PET in oncology? Who audits the auditors? (Editorial) *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 637-41.
17. Lejeune C, Al Zahouri K, Woronoff-Lemsi MC, et al. Use of decision analysis model to assess the medicoeconomic implication of FDG PET imaging in diagnosing a solitary pulmonary nodule. *Eur J Health Econom* 2005; 6: 203-14.